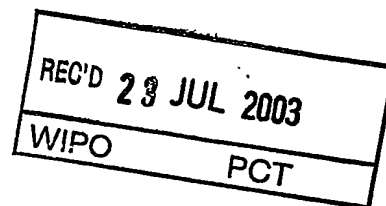


# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 24 086.8

**Anmeldetag:** 31. Mai 2002

**Anmelder/Inhaber:** BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,  
Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Pharmazeutische Zubereitungen zur  
oralen Anwendung enthaltend wirkstoff-  
beladene Ionentauscherharze sowie  
strukturviskose Gelbildner als Verdicker

**IPC:** A 61 K 9/10

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 06. März 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Wehner

Pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung enthaltend  
wirkstoffbeladene Ionentauscherharze sowie strukturviskose Gelbildner als  
Verdicker

5

Die vorliegende Erfindung betrifft wasserhaltige pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung, welche einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die an einen Ionenaustauscher gebunden sind. Zur Verbesserung der physikalischen Stabilität und der Akzeptanz, insbesondere bei Tieren, ist ein strukturviskoser Gelbildner als Verdicker enthalten.

10

15

Es ist seit langem bekannt, pharmazeutische Wirkstoffe an Ionentauscherharze zu binden, um beispielsweise Wirkstoffe mit ausgeprägtem Eigengeruch besser anwendbar zu machen (CH 383552). Es ist auch bekannt, pharmazeutische Wirkstoffe an Ionentauscherharze zu binden, um eine gleichmäßige Freigabe des Wirkstoffes über eine längere Zeit zu beeinflussen (DE 3028082). Es ist ferner bekannt, anthelmintische Wirkstoffe an Ionentauscherharze zu binden, um den Geschmack der Wirkstoffe zu beeinflussen (DE 3028082). Durch die Bindung an Ionentauscherharze kann auch der bittere Geschmack von Chinolon-Antibiotika maskiert werden, so dass eine Applikation bei Tieren ermöglicht wird (EP-A-295 495).

20

25

In der vorgenannten Schrift werden Formulierungen von bitter schmeckenden Chinoloncarbonsäurederivaten, die an Ionentauscherharze gebunden werden, sowie deren Herstellung beschrieben. Als Ionentauscherharze kommen schwach saure kationische Typen in Frage, wobei deren Matrix gelförmig bzw. makroporös sein kann. Als Basismonomere für die Ionentauscher kommen polymerisierbare Monomere in Betracht, welche durch entsprechende Seitenketten zu Kationentauscherharzen funktionalisiert werden können. Die Ionentauscher sind unter den Handelsnamen Lewatit®, Amberlite®, Purolite® oder Dowex® bekannt. Entsprechende Formulierun-

gen sind in der Veterinärmedizin als Fütterungsarzneimittel für Schweine beschrieben.

Die häufig ungünstige Oberflächenstruktur derartiger Ionentauscher führt in flüssigen Suspensionen häufig zu einer starken Verbackung des Bodensatzes nach Sedimentation der Partikel.

Unsere ebenfalls anhängige deutsche Patentanmeldung (DE-Anm.Nr. 101 347 19.7) beschreibt die Stabilisierung derartiger Ionentauscher durch Mahlung, so dass mindestens 90 % der Partikel kleiner als 50 µm sind. Vermutlich durch Abrundung der unregelmäßigen Oberfläche lassen sich dann die gebildeten Sedimente leicht wieder aufschütteln. Derartige Mahlprozesse sind jedoch sehr aufwändig und verteuern die Herstellung entsprechender Zubereitungen deutlich.

Bekannt ist ferner, pharmazeutische Zubereitungen durch Einsatz von Gelbildnern (z.B. Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylpropylcellulose) soweit zu verfestigen, dass keine Sedimentation mehr auftreten kann. Allerdings fließen derartige halbfeste Zubereitungen nicht mehr unter ihrer eigenen Gewichtskraft. Flüssige Arzneiformen lassen sich hiermit nur schwierig realisieren.

Es ist ferner bekannt, dass flüssige, wässrige Suspensionen von Ionentauscherharzen mit strukturviskosen Gelbildnern (z.B. Polyacrylsäure, Xanthan, Traganth, N-carboxymethylcellulose, Bentonit) stabilisiert werden können. So beschreiben US 6 146 622 und US 2 002 035 154 mit Polyacrylsäure (Carbopol 974 P) oder Xanthan stabilisierte Suspensionen eines Kationentauschers in Wasser. US 5 612 026 beschreibt ein Mixgetränk, welches einen Anionentauscher und Xanthan enthält. Balkus et al. (Langmuir, 12, 6277-6281 (1996)) publizierten die Stabilisierung von Gadolinium-haltigen Hectorit-Suspensionen mit Xanthan. Weitere Beschreibungen wässriger Ionentauschersuspensionen, die mit strukturviskosen Polymeren gegen Sedimentation stabilisiert werden, finden sich in JP 05 279 245, JP 05 279 246, Sprockel et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 1275-1287 (1989), EP 139 881, JP

01 071 823, JP 01 071 822 sowie JP 63 230 636. Derartige Suspensionen besitzen im Ruhezustand eine hohe Viskosität, wodurch eine Sedimentation der suspendierten Ionenaustauscherpartikel verhindert wird. Unter Krafteinwirkung verflüssigt sich das System und kann somit leicht gepumpt oder gespritzt werden.

5

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass wasserhaltige Suspensionen eines wirkstoffbeladenen Ionenaustauschers, die mit einem strukturviskosen Polymer verdickt wurden, ein besonders gutes Mundgefühl aufweisen und nach oraler Gabe sehr gut akzeptiert werden. Solche Suspensionen sind weiterhin stabil gegen Sedimentation der festen Bestandteile und haben vorteilhafte Fließeigenschaften, die bei einem Mittel zur oralen Gabe wünschenswert sind.

10

Die Erfindung betrifft daher:

15

- Eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen oder mehrere an einen Ionenaustauscher gebundene Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass der beladene Ionenaustauscher in einem wasserhaltigen Trägermedium dispergiert ist, welches mindestens einen strukturviskosen Gelbildner enthält.

20

- Die Verwendung von wasserhaltigen, pharmazeutischen Zubereitungen, die mit Wirkstoffen beladene Ionenaustauscher sowie mindestens einen strukturviskosen Gelbildner enthalten, insbesondere in der Veterinärmedizin.

25

Die Ionenaustauscherharze können beispielsweise eine gelförmige oder makroporöse Matrix aufweisen. Als Basismonomere für die Ionenaustauscher kommen polymerisierbare Monomere in Betracht, welche durch entsprechende Funktionalisierung zu Ionenaustauscherharzen umgewandelt werden können. Als Monomere seien beispielsweise (Meth)-acrylsäureester, (Meth)-acrylnitril sowie Styrol-Abkömmlinge genannt. Als weitere Comonomere werden zur Herstellung der Basispolymere Polyvinylverbindungen wie beispielsweise Divinylbenzol, Ethylen-

30

glykoldimethacrylat oder Methylenbisacrylamid eingesetzt. Auch Kondensationsharze, die zu Ionenaustauschern führen, sind geeignet, beispielsweise Phenol-Formaldehyd-Harze mit entsprechenden funktionellen Gruppen.

Die verwendbaren Ionenaustauscher sind nicht neu. Nähere Angaben zu verschiedenen Ionenaustauschertypen und ihrer Herstellung finden sich beispielsweise in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry (Release 2001, 6th Edition). Die bevorzugten makroporösen Harze können unterschiedliche Porenvolumen aufweisen. Der Vernetzungsgrad der geeigneten Ionenaustauscherharze sollte bevorzugt bis zu 20 % und besonders bevorzugt bis zu 12 % betragen. Die Kunstharze liegen üblicherweise in Korngrößen von 1 bis 300 µm, bevorzugt von 10 bis 200 µm vor. Handelsübliche Ionenaustauscherharze sind z. B. Lewatit®, Amberlite®, Dowex® und Purolite®.

Zur Bindung basischer bzw. kationischer Wirkstoffe können saure Ionenaustauscher verwendet werden.

Als stark saure Ionenaustauscher werden bevorzugt solche auf Poly(styrol, divinylbenzol)sulfonsäure-Basis eingesetzt. Als Beispiele seien genannt:

- Amberlite IRP 69: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der Na-Form, Übliche Partikelgröße: 10-25% > 75 µm, max. 1% > 150 µm, K-Austauschkapazität: 110 – 135 mg/g entsprechend 2,75 – 3,38 eq/kg
- Purolite C 100 H MR: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der H-Form, Übliche Partikelgröße: max. 1 % > 150 µm, Austauschkapazität: mindestens 3,2 eq/kg
- Purolite C 100 MR: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der Na-Form, entspricht Amberlite IRP 69

- Lewatit Catalyst K 1481: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der H-Form, Übliche Partikelgröße: min. 97 % < 30 µm, Austauschkapazität.: 5,0 eq/kg
- 5 • Lewasorb SW 12: Poly(styrol, divinylbenzol) sulfonsäure in der Na-Form, entspricht ansonsten Lewatit K 1481.

Als schwach saure Kationentauscher werden insbesondere solche auf Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer-Basis eingesetzt. Beispiele sind:

- 10 • Amberlite IRP 64: : Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der H-Form, Übliche Partikelgröße: 15-30 % > 75 µm, max. 1 % > 150 µm, Austauschkapazität: min. 10 eq/kg
- 15 • Purolite C 115 K MR: Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der Kalium-Form, übliche Partikelgröße max. 1 % > 150 µm
- Purolite C 115 H MR: Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der H-Form, ansonsten wie Purolite C 115 K MR.
- 20 • Lewatit CNP 105: makroporöses Methacrylsäure-Divinylbenzol-Copolymer in der H-Form, Austauschkapazität min. 1,4 eq/l.

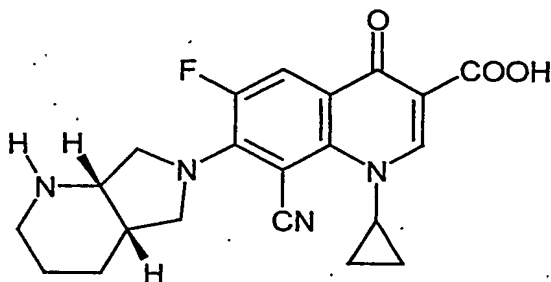
Zur Bindung saurer bzw. anionischer Wirkstoffe können Anionentauscher verwendet werden.

25 Als Anionenaustauscher werden bevorzugt Polystyrolharze mit Amin- bzw. Ammonium-Seitengruppen eingesetzt. Als Beispiele seien genannt:

- 30 • Purolite A 430 MR: Poly(styrol-divinylbenzol)-trimethylammoniumchlorid, Austauschkapazität 3,7 – 4,8 eq/kg

- Lewatit MP 500: Poly(styrol-divinylbenzol)-trimethylammoniumchlorid, Austauschkapazität min. 1,1 eq/l
- Lewatit MP 62 WS: Poly(styrol-divinylbenzol)-dimethylamin, Austauschkapazität min. 1,7 eq/l
- Duolite AP143/1093: Poly(styrol-divinylbenzol)-trimethylammoniumchlorid, Austauschkapazität 3,7 – 4,8 eq/kg

Es können pharmazeutische Wirkstoffe mit einer basischen Funktion, die zu einer Bindung an Kationentauscher in der Lage sind, verwendet werden. Sinnvoll ist dies vor allem bei Arzneistoffen, die unangenehm riechen oder bei oraler Applikation zu einer unangenehmen Geschmacksempfindung führen. Als Beispiele für solche Wirkstoffe seien Chinolon- und verwandte Antibiotika genannt, wie sie unter anderem in folgenden Dokumenten offenbart sind: US 4 670 444 (Bayer AG), US 4 472 405 (Riker Labs), US 4 730 000 (Abbott), US 4 861 779 (Pfizer), US 4 382 892 (Daiichi), US 4 704 459 (Toyama), als konkrete Beispiele seien genannt: Benofloxacin, Binfloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Enoxacin, Enrofloxacin, Fleroxacin, Ibafoxacin, Levofloxacin, Lomefloxacin, Marbofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Orbifloxacin, Pefloxacin, Pipemidsäure, Temafloxacin, Tosufloxacin, Sarafloxacin, Sparfloxacin. Weiterhin seien als geeignete Chinolonantibiotika die in WO 97/31001 beschriebenen Verbindungen genannt, insbesondere 8-Cyan-1-cyclopropyl-7-((1S,6S)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure (Pradofloxacin) mit der Formel



Darüber hinaus kommen auch andere Wirkstoffe mit einer geeigneten basischen  
 Funktion in Frage, wie sie unter anderem in folgenden Dokumenten genannt sind:  
 5 US 3 536 713, US 3 714 159, US 3 682 930, US 3 177 252; als konkrete Beispiele  
 seien die folgenden Wirkstoffe genannt: Ampicillin, Amoxicillin, Cephazolin,  
 Cefotiam, Ceftizoxim, Cefotaxim, Cefodizim, Ceftriaxon, Cefprozidim, Cefsulodin,  
 Cefalexin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefpodoximproxetil, Cefetametpivoxil, Cefixim,  
 Cefibuten, Loracarbef, Imipenem, Aztreonam, Streptomycin, Neomycin,  
 10 Kanamycin, Spectinomycin, Tetracyclin, Oxytetracyclin, Doxycyclin, Minocyclin,  
 Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Spiramycin,  
 Sulfadiazin, Sulfamethoxazol, Sulfalen, Sulfadoxin, Trimethoprim, Tetroxoprim,  
 Metronidazol, Nimorazol, Tinidazol, Lincomycin, Clindamycin, Vancomycin,  
 Teicoplanin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol, Rifampicin, Clotrimazol,  
 15 Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Tioconazol, Fenticonazol, Miconazol,  
 Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Terbinafin, Naftifin, Amorolfen, Flucytosin,  
 Amphotericin B, Nystatin, Chloroquin, Mefloquin, Chinin, Primaquin, Halofantrin,  
 Proguanil, Pyrimethamin, Melarsoprol, Nifurtimox, Pentamidin, Amantadin,  
 Tromantadin, Aciclovir, Ganciclovir, Vidarabin, Didanosin, Zalcitabin, Pyrantel,  
 20 Mebendazol, Albendazol, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Pyrvinium, Oxamniquin,  
 Ambroxol, Loperamid, Ketotifen, Metoclopramid, Flupirtin.

Ferner können saure bzw. anionische Wirkstoffe an Anionentauscher gebunden  
 werden. Als konkrete Beispiele seien genannt:



5 Acamprosat, Aceclofenac, Acemetacin, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acitretin, Adapalen, Alendronsäure, Alprostadil, Amidotrizoesäure, 4-Aminosaliylsäure, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Atorvastatin, Aztreonam, Baclofen, Benazepril, Benzylpenicillin, Bezafibrat, Biotin, Bumetanid, Candesartan, Kaliumcanrenoat, Captopril, Carbidopa, Carbocistein, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefamandol, Cefazolin, Cefetamet, Cefixim, Cefotaxim, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpodoxim, Ceftibuten, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cerivastatin, Cetirizin, Chenodesoxycholsäure, Chlorambucil, Cidofovir, Cilastatin, Cilazapril, Clavulansäure, Clodronsäure, Dalteparin-Na, Diclofenac, Dicloxacillin, Dikalium clorazepat, Dinoprost, Enalapril, Eprosartan, Etacrynsäure, Etidronsäure, Felbinac, Fexofenadin, Flucloxacillin, Flufenaminsäure, Flurbiprofen, Fluvastatin, Folsäure, Fosfestrol, Fosfomycin, Fumarsäure, Furosemid, Gabapentin, Gemfibrozil, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrocortison-hydrogensuccinat, Ibandronsäure, Ibuprofen, Iloprost, Imidapril, Imipenem, Indometacin, Iotalaminsäure, Iotroxinsäure, Ioxaglinsäure, 15 Ketoprofen, Levocabastin, Levodopa, Levothyroxin-Na, Liponsäure, Lisinopril, Lodoxamid, Lonazolac, Loracarbef, Mefenaminsäure, Meropenem, Mesalazin, Mesna, Metamizol, Methotrexat, Mezlocillin, Moexipril, Montelukast, Moxifloxacin, Naproxen, Natamycin, Nateglid, Na-dibunat, Na-iopodat, Na-picosulfat, Nicotinsäure, Olsalazin, Orotsäure, Oxacillin, Pamidronsäure, Pangamsäure, 20 Penicillamin, Perindopril, Phenobarbital, Phenoxymethylpenicillin, Piperacillin, Piretanid, Pravastatin, Probenecid, Proglumid, Propicillin, Quinapril, Repaglinid, Reviparin-Na, Risedronsäure, Salicylsäure, Spirapril, Sulfasalazin, Tazobactam, Telmisartan, Tiagabin, Tiaprofensäure, Tiludronsäure, Tinzaparin-Na, Trandolapril, Tranexamsäure, Tretinoin, Tryptophan, Ursodesoxycholsäure, Valproinsäure, 25 Vigabatrin, Zanamivir und Zoledronsäure. Weiterhin seinen die oben erwähnten Chinoloncarbonsäuren sowie strukturverwandte Antibiotika genannt.

Die Herstellung der wirkstoffbeladenen Ionentauscherharze erfolgt in Wasser oder polaren organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Alkoholen, wie Propylenglykol oder 30 Ethanol, Glycerol, Ketonen, wie Aceton oder Gemische derselben. Besonders

bevorzugt sind Wasser sowie Alkohol-Wasser-Mischungen. Ionentauscher und Wirkstoff werden dabei solange in dem Medium bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur gerührt, bis der Wirkstoff vollständig gebunden ist. Die Beladung des Ionentauschers mit Wirkstoff und die Formulierung der Arzneiform kann auch in  
5 einem Schritt erfolgen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen eignen sich generell für die Anwendung bei Mensch und Tier. Bevorzugt werden sie in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren eingesetzt.

10 Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär sowie Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Tauben und Vogelarten für Heim- und Zoohaltung.

15 Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

20 Zu den Hobbytieren gehören Kaninchen, Hamster, Meerschweinchen, Mäuse, Pferde, Reptilien, entsprechende Vogelarten, Hunde und Katzen.

Weiterhin seien Fische genannt, und zwar Nutz-, Zucht-, Aquarien- und Zierfische aller Altersstufen, die in Süß- und Salzwasser leben. Zu den Nutz- und Zuchtfischen zählen z.B. Karpfen, Aal, Forelle, Weißfisch, Lachs, Brachse, Rotaugen, Rotfeder,  
25 Döbel, Seespinne, Scholle, Heilbutt, Japanese yellowtail (*Seriola quinqueradiata*), Japanaal (*Anguilla japonica*), Red seabream (*Pagrus major*), Seabass (*Dicentrarchus labrax*), Grey mullet (*Mugil cephalus*), Pompano, Gilthead seabream (*Sparus auratus*), Tilapia spp., Chichliden-Arten wie z.B. Plagioscion, Channel catfish. Geeignet sind die erfindungsgemäßen Mittel zur Behandlung von Fischbrut, z.B.  
30 Karpfen von 2 bis 4 cm Körperlänge, sowie in der Aalmast.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen bei Hobbytieren wie Hamster, Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden eingesetzt. Insbesondere eignen sie sich für die Anwendung bei Katzen.

5

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden bevorzugt oral verabreicht.

10

Für Tiere geeignete Arzneimittelzubereitungen sind z.B. solche, bei denen die Geschmacksverbesserung bei der Aufnahme eine Rolle spielt oder bei denen eine verzögerte Wirkstoff-Freisetzung nach der Applikation angestrebt wird.

15

Zur Herstellung von Suspensionen werden die wirkstoffbeladenen Harze in einem flüssigen Trägermedium möglichst homogen verteilt, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von anderen Hilfsstoffen wie Netzmittel. Mit Hilfe strukturviskoser Gelbildner werden die Suspensionen angedickt. Beispiele derartiger Gelbildner sind Polyacrylsäure, Na-carboxymethylcellulose, Xanthan oder Bentonit. Sie können auch untereinander oder mit anderen weniger strukturviskosen Gelbildnern kombiniert werden. Weitere Hilfsstoffe wie Netzmittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Farbstoffe sowie Geschmacksstoffe oder Aromen können ebenfalls enthalten sein.

20

25

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten den wirkstoffbeladenen Ionenaustauscher üblicherweise in einer Menge von 1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 25 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

30

Als Trägerflüssigkeiten seien genannt Wasser sowie Mischungen aus Wasser und wassermischbaren, organischen Lösungsmitteln (z. B. Alkohole wie Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerol, Polyethylenglykol). In den erfindungsgemäßen Zubereitungen ist die Trägerflüssigkeit in einer für die

gewünschte Konsistenz geeigneten Menge enthalten, üblicherweise 10 bis 98 Gew.-%, bevorzugt 20 bis 90 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien genannt:

5

- anionaktive Tenside einschließlich Emulgatoren wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthosphosphorsäureester-Monoethanolaminsalz, Ligninsulfonate oder Dioctylsulfosuccinat

10

- kationaktive Tenside, einschließlich Emulgatoren wie Cetyltrimethylammoniumchlorid
- ampholytische Tenside, einschließlich Emulgatoren wie Di-Na-N-lauryl- $\beta$ -iminodipropionat oder Lecithin

15

- nicht ionogene Tenside, einschließlich Emulgatoren, wie polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitan-Fettsäureester, Sorbitan-Fettsäureester, Glycerinmono- und -diglyceride, Polyoxyethylen-Fettsäureester, Polyoxyethylen-Fettalkoholether, Alkylphenolpolyglykolether, Polyethylen-Polypropylen-Blockcopolymere.

20

Das Netzmittel ist in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,01 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

25

Weitere Hilfsstoffe sind z.B.:

- Konservierungsmittel, wie z.B. p-Hydroxybenzoesäureester, Sorbinsäure, Benzoessäure, Propionsäure, Ameisensäure oder deren Salze. Das Konservierungsmittel ist in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise

in einer Menge von 0,05 bis 2 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 1 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

- 5
- Farbstoffe, d.h. alle zur Anwendung am Menschen oder Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können. Farbstoffe sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

- 10
- Antioxidantien wie z.B. Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherole. Antioxidantien sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.

- 15
- Geschmacksstoffe oder Aromen sind die üblicherweise bei Arzneimitteln eingesetzten, beispielsweise Vanillin. Geschmacksstoffe oder Aromen sind in den erfindungsgemäßen Zubereitungen üblicherweise in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 2 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung enthalten.
- 20

Bevorzugt handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen um flüssige Suspensionen. Die mit einem Rotationsviskosimeter (z.B. Haake Rheometer RS 100) erfassbare Fließgrenze liegt zwischen 0 und 100 Pa, vorzugsweise zwischen 5 und 25 50 Pa. Die Viskosität bei  $300\text{ s}^{-1}$  beträgt zwischen 10 und 1000 mPa\*s, vorzugsweise zwischen 50 und 500 mPa\*s.

Durch Erhöhung des Gelbildneranteils können diese Suspensionen auch als halbfeste Zubereitungen wie z.B. Pasten verabreicht werden. Insbesondere können Formulierungen dieser Art als orale Paste bei Tieren verwendet werden.

30

Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Zubereitung kann separat oder zusammen mit dem Futter erfolgen.

5. Zum Futter zählen Einzelfuttermittel pflanzlicher Herkunft wie Heu, Rüben, Getreide, Getreidenebenprodukte, Einzelfuttermittel tierischer Herkunft wie Fleisch, Fette, Milchprodukte, Knochenmehl, Fischprodukte, ferner die Einzelfuttermittel wie Vitamine, Proteine, Aminosäuren, z.B. DL-Methionin, Salze wie Kalk und Kochsalz. Zum Futter zählen auch Ergänzungs-, Fertig- und Mischfuttermittel. Diese enthalten
- 10 Einzelfuttermittel in einer Zusammensetzung die eine ausgewogene Ernährung hinsichtlich der Energie- und Proteinversorgung sowie der Versorgung mit Vitaminen, Mineralsalzen und Spurenelementen sicherstellen.

### Herstellungsbeispiele

#### Beispiel 1

5 0,18 kg Methyl-p-hydroxybenzoat und 0,02 kg Propy-p-hydroxybenzoat werden in  
75,0 kg heißem Wasser gelöst. Darin werden 0,3 kg Xanthan (Xantural 180, CP  
Kelco) und 0,3 kg Bentonit (Veegum, Vanderbilt) unter starkem Rühren einge-  
arbeitet und eine Stunde bei 70°C gerührt. Nach Erkalten werden in dem entstan-  
10 denen Sol 6,0 kg Pradofloxacin, 18,0 kg eines schwach sauren Ionentauschers  
(Amberlite IRP 64) und 1,0 kg Vanillin dispergiert. Der gesamte Ansatz wird  
anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige  
Suspension.

#### Beispiel 2

15 Wie Beispiel 1, mit dem Unterschied dass 0,2 kg Sahne-Karamel-Aroma statt 1,0 kg  
Vanillin verwendet werden.

#### Beispiel 3

20 0,2 kg Sorbinsäure und 0,02 kg Ascorbinsäure werden in 74,98 kg heißem Wasser  
gelöst. Darin werden 0,3 kg Xanthan (Xantural 180, CP Kelco) und 0,3 kg Bentonit  
(Veegum, Vanderbilt) unter starkem Rühren eingearbeitet und eine Stunde bei 70°C  
gerührt. Nach Erkalten werden in dem entstandenen Sol 6,0 kg Pradofloxacin,  
25 18,0 kg eines schwach sauren Ionentauschers (Amberlite IRP 64) und 0,2 kg eines  
Sahne-Karamel-Aromas dispergiert. Der gesamte Ansatz wird anschließend mit  
einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

Beispiel 4

Wie Beispiel 1, mit dem Unterschied dass 0,1 kg Vanille-Aroma statt 1,0 kg Vanillin verwendet werden.

5

Beispiel 5

0,2 kg Sorbinsäure werden in 30,0 kg Propylenglykol gelöst. In diese Lösung wird 0,7 kg Xanthan (Xantural 180, CP Kelco) unter starkem Rühren eingearbeitet. In einem zweiten Behälter werden 2,5 kg Pradofloxacin, 0,02 kg Ascorbinsäure sowie 0,2 kg eines Vanillearomas in 61,58 kg Wasser gelöst. In der Lösung werden 10,0 kg schwach saurer Kationentauscher (Amberlite IRP 64) dispergiert. Unter Verwendung eines hohtourigen Rührers wird in diese Suspension die Xanthan/Propylenglykol-Dispersion eingearbeitet. Der gesamte Ansatz wird anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

10

15

Beispiel 6

0,2 kg Sorbinsäure werden in 30,0 kg Glycerol gelöst. In diese Lösung wird 0,5 kg Xanthan (Xantural 180, CP Kelco) unter starkem Rühren eingearbeitet. In einem zweiten Behälter werden 6,0 kg Pradofloxacin in 48,3 kg Wasser gelöst. In der Lösung werden 10,0 kg schwach saurer Kationentauscher (Amberlite IRP 64) sowie 5,0 kg eines Fleischaromas dispergiert. Unter Verwendung eines hohtourigen Rührers wird in diese Suspension die Xanthan/Glycerol-Dispersion eingearbeitet. Der gesamte Ansatz wird anschließend mit einem Rotor-Stator homogenisiert. Es resultiert eine dickflüssige Suspension.

20

25



Beispiel 7

5,00 kg Enrofloxacin und 20,00 kg Purolite C 100 H MR werden in 80,00 kg gereinigtem Wasser suspendiert und über mindestens 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Sedimentation wird der Überstand abgelassen. Der Rückstand wird mit einem Filtertrockner bei 75°C getrocknet. Dazu parallel werden 0,384 kg Sorbinsäure in 146,496 kg heißem Wasser gelöst. In einem zweiten Behälter werden 0,96 kg Polyacrylsäure (Carbopol 974P, BFGoodrich) in 19,20 kg Glycerol dispergiert. 24,00 kg des getrockneten, beladenen Ionentauschers werden darin suspendiert.

Beispiel 8

2,50 kg Flupirtin und 7,50 kg Amberlite IRP 69 werden in 40,00 kg Ethanol 50 % (V/V) suspendiert und über mindestens 12 Stunden bei 40°C gerührt. Die Suspension wird in einen Filtertrockner überführt, filtriert und bei 60°C getrocknet. Der beladene Ionentauscher und 0,80 kg Carboxymethylcellulose-Na (Blanose 7M31CF, Hercules) werden anschließend in 29,20 kg gereinigtem Wasser unter starkem Rühren dispergiert. Es resultiert eine flüssige Suspension.

Beispiel 9

5,00 kg Pradofloxacin und 20,00 kg Purolite C 115 HMR werden in 75,00 kg gereinigtem Wasser suspendiert. Anschließend werden 0,25 kg Benzoesäure und 0,5 kg Bentonit (Veegum, Vanderbilt) unter starkem Rühren eingearbeitet und 1 Stunde auf 70°C erhitzt, so dass eine flüssige Suspension entsteht.

### Biologisches Beispiel

#### Palatabilitäts-Test

- 5 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen zeichnen sich aufgrund ihres guten Mundgefühls, welches auch auf die besondere Konsistenz zurückzuführen ist, durch eine ausgezeichnete Palatabilität, z. B. bei Katzen, aus. Die folgende Tabelle 1 fasst die Ergebnisse eines entsprechenden Tests an Katzen zusammen:

10

Beispiel	1	2	3	4	Referenz
Palatabilitäts-score	3,5	3,4	3,5	3,4	3,3
Speicheln nach Applikation	0 %	0 %	0 %	5,5 %	11,1 %

*Tabelle 1: Palatabilität erfindungsgemäßer Beispiele 1 – 4 bei Katzen im Vergleich zu einer Referenzformulierung (n = 36),*

*Score: 1 = unakzeptabel, 2 = schwierige Applikation, 3 = mäßige Abwehr, 4 = leicht zu applizieren, 5 = sehr leicht zu applizieren*

*Zusammensetzung der Beispiele: s.o.*

*Zusammensetzung Vergleich: Pradofloxacin 6,0%, Amberlite IRP 64 18,0%, Aerosil 200 3,0%, Vanillin 1,0%, Miglyol 812*

15

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend einen oder mehrere an einen Ionentauscher gebundene Wirkstoffe, dadurch gekennzeichnet, dass der beladene Ionentauscher in einem Trägermedium enthaltend einen oder mehrere strukturviskose Gelbildner dispergiert ist.
2. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als strukturviskosen Gelbildner Polyacrylsäure, Xanthan, Carboxymethylcellulose-Na oder Bentonit enthält.
3. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Ionentauscher ein saurer Ionentauscher ist.
4. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionentauscher gebundene Wirkstoff ein Chinolon-Antibiotikum ist.
5. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionentauscher gebundene Wirkstoff Pradofloxacin ist.
6. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der an den Ionentauscher gebundene Wirkstoff Enrofloxacin ist.
7. Verwendung pharmazeutischer Zubereitungen gemäß Anspruch 1 zur oralen Applikation.
8. Verwendung strukturviskoser Gelbildner zur Verbesserung der Eigenschaften flüssiger Suspensionen zum Einsatz als oral applizierbare Arzneimittel für Tiere.

Pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung enthaltend  
wirkstoffbeladene Ionentauscherharze sowie strukturviskose Gelbildner als  
Verdicker

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft wasserhaltige pharmazeutische Zubereitungen zur oralen Anwendung, welche einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die an einen Ionenaustauscher gebunden sind. Zur Verbesserung der physikalischen Stabilität und der Akzeptanz, insbesondere bei Tieren, ist ein strukturviskoser Gelbildner als Verdicker enthalten.